PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VEROFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: C07D 493/04 // (C07D 493/04, 313:00, 303:00)

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/38192 A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

3. September 1998 (03.09.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP98/01060 |

(22) Internationales Anneldedatum: 25. Februar 1998 (25.02.98)

(30) Prioritätsdaten:

197 07 505.3

25. Februar 1997 (25.02.97)

DE

(71) Annielder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBF) [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE).

(72) Eründer; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOFLE, Gerhard [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). SE-FKOW. Michael [DE/DE]; Am Neuen Palais 10, D-14469 Potsdam (DE).

(74) Anwaite: BOETERS, Hans, D. usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR. BY. CA. CH. CN. CU. CZ. DE. DK. EE. ES. FI, GB. GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR. KZ, LC, LK, I.R, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX. NO. NZ. PL. PT. RO, RU. SD. SE. SG. SL SK. SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN. YU, ZW. ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), curasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Parent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI. FR. GB. GR. IE, IT, LU, MC, NL, PT. SE). OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD,

Veröffentlicht

Mit Internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffenslichung wird wiederholt falls Anderungen eintre∬en.

(54) Title: EPOTHILONES WITH A MODIFIED SIDE CHAIN

(54) Bezeichnung: SEITENKETTENMODIFIZIERTE EPOTHILONE

(57) Abstract

Disclosed are epochilones with a modified side chain.

(57) Zusammenfassung

Die Ernindung betrifft seitenkettermodifizierte Epothilone.

BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| , | | | | | | | |
|------|------------------------------|-----|-----------------------------|-------|-----------------------------|----|--------------------------|
| AL | Albazian . | ES | Spanies | LS | Losotho | SI | Signature |
| AM | Armenum | П | Finalend | LT | ر معبورات | SK | Slowelmi , |
| AT | Osterraich | FR | Frankreich | LU | Localus | SN | Senegal : |
| · AU | Australien | GA | Calma | LV | Lestland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidschag | GB | Vereinigtes Körngreich | MC | Monaco | מז | Tschad |
| BA | Bomien-Hertenowina | GE | Georgian | . MD | Kepublik Moldin | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Chata | MG | Madagaskar | ŢĴ | Tadachikristan |
| DE | Gelgies | GN | Gainea | ME | Die chematigo jugoslawische | TM | Turkmenisca |
| 8 | Burkins Faso | GR | Griecheniand | | Republik Massdonuck | TR | Turbei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungura | MIL | Mall | π | Trinidad and Tubago |
| R.I | Bonie | 18 | Irland | MIN | Vinagolin | UA | Cignine |
| 88 | Brasilies | IL | Israei | MR | Mauretanies | UG | Uganda |
| BY | Belanus | 18 | Island | MW | Malawi | US | Vereinigte Stamen von |
| CA | Kanada | 17 | Italian | MX | Matiko | | Amerika |
| C7 | Zeneralafrikanische Rupublik | JP | laces | NE | Nigar | uz | (/shahintan |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NL | Niederlande | VN | Vicense |
| CH | Schweiz | KG | K rgienran. | NO | Norwegen | VU | Jugosi aurien |
| CI · | Côta d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik | NZ | Necesiand | ZW | Zimbahwe |
| CM | Kanarua | | Koma | PL | Poles | | |
| CN | China | KR | Republic Korea | PT | Portugal | | |
| Cυ | Kuba | ·KZ | Kasacharan | RO | Rumanica | | |
| | Tschechische Republik | LC | St Lucia | · RI: | Residente Forteration | | |
| DE | Destructional | ш | Liechteastern | XI) | Sudan | | |
| DK | Dinamark | i.k | Srt Lanka | 52 | Schweden | | |
| 23 | Extend | LR | Liberta | SG | Singapur | | |
| | | | • | | | | • |
| I | | | | | | | |

Seitenkettenmodifizierte Epothilone

Epothilone A und B sind bekannt; vgl. beispielsweise DE 4 138 042 und PCT/EP 96/05 080.

Die Erfindung betrifft nun ein Verfahren zur Herstellung von in 16,17-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man von 3,7-geschützten oder ungeschützten Epothilonen A oder B ausgeht und

- a) diese an der 16,17-Doppelbindung hydriert oder
- b) an der 16,17-Doppelbindung Halogen addiert oder
- c) an der 16,17-Doppelbindung epoxidiert und gegebenenfalls das erhaltene Epoxid zum 16-Alkohol reduziert.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann dadurch gekennzeichnet sein, daß man bei

- Methode (a) mit Diimin oder Wasserstoff und einem heterogenen oder homogenen Metallkatalysator hydriert oder bei
- Methode (c) mit einer Persäure oder einem Dioxiran epoxidiert.

WO 98/38192 PCT/EP98/01060

Ferner kann dieses erfindungsgemaße Verfahren dadurch gekennzeichnet sein, daß man die Katada-Reaktion mit Acetanhydrid durchführt und die gewonnenen 21-Acetoxyepothilone gegebenenfalls in an sich bekannter Weise zu 21-Hydroxy-epothilonen A oder B spaltet (Epothilone E bzw. F).

Ferner kann dieses erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet sein, daß man die fakultative Spaltung hydrolytisch oder enzymatisch durchführt.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von in C19-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man 3,7-geschützte oder ungeschützte Epothilone A oder B in C19-Stellung metalliert und in an sich bekannter Weise mit elektrophilen Reagenzien als in C19-Stellung modifizierte alkyl-, aryl-, heteroaryl-, halogen-, sauerstoff- oder schwefelsubstituierte Epothilone abfängt.

Dieses erfindungsgemäße Verfahren kann dadurch gekennzeichnet sein, daß man mit Butyllithium metalliert.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von in C27-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man die Allylgruppierung (C17, C16 und C27) in an sich bekannter Weise an der C27-Methylgruppe durch ein Heteroatom substituiert.

Dieses erfindungsgemäße Verfahren kann dadurch gekennzeichnet sein, daß man die C27-Methylgruppe mit einem Bromatom substituiert, insbesondere mit Hilfe von N-Bromsuccinimid, und das erhaltene Bromid gegebenenfalls in eine C27-Hydroxy-Verbindung überführt.

Schließlich betrifft die Erfindung nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Verbindungen.

Ferner betriftt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von 2,3-ungesättigten Epothilon-N-oxiden, bei dem man entweder

- (i) 3,7-geschützte Epothilone A oder B in an sich bekannter Weise in ein N-Oxid überführt und basisch den 3-Substituenten zur 2,3-Doppelbindung eliminiert oder
- (ii) 7-geschützte oder 7-ungeschützte Epothilone A oder B, die in 2,3-Stellung eine Doppelbindung aufweisen, auf an sich bekannte Weise in ein N-Oxid überführt und

gegebenenfalls das erhaltene N-Oxid einer O-Alkylierung unterwirft und ein O-Alkylierungsprodukt gewinnt.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Epothilon-N-oxiden, bei dem man 3,7-geschützte oder ungeschützte Epothilone A oder B in an sich bekannter Weise in ein N-Oxid überführt und das erhaltene N-Oxid gegebenenfalls einer O-Alkylierung unterwirft und ein O-Alkylierungsprodukt gewinnt.

Dieses erfindungsgemäße Verfahren kann dadurch gekennzeichnet sein, daß man die N-Oxidierung mit Persäure oder einem Dioxiran durchführt und für die fakultative O-Alkylierung elektrophile Alkyl-, Aryl- oder Heteroaryl-Reagenzien verwendet, insbesondere Methyliodid oder Trimethyloxoniumtetrafluorporat.

Ferner kann dieses erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet sein, daß man ein erhaltenes N-Oxid einer Katada-Reaktion unterwirft, insbesondere gemäß Houben-Weyl, Band E7b, Seite 646.

Ferner kann dieses erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet sein, daß man die Katada-Reaktion mit einem aktivierten Carbonsäurederivat durchführt, insbesondere Carbonsäureanhydrid oder Carbonsäurechlorid.

Versuch 1: Diepoxyepothilon A. (12)

Eine Lösung von Epothilon A (5 mg, 10 μmol) in Aceton (1 ml) wurde bei 0 °C mit Dimethyldioxiran (0.4 ml, 28 μmol, 0.07 M in Aceton) versetzt. Die Lösung wurde über einige Stunden auf
Raumtemperatur gebracht und 20 h bei dieser Temperatur gerührt. Da nach DC noch Edukt
vorhanden war, wurde weiteres Dimethyldioxiran (0.25 ml, 17 μmol) zugegeben und das
Reaktionsgemisch erneut 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und
der Rückstand mittels PSC (0.25 x 200 x 200 mm, 10% MeOH:CH₂Cl₂) gereinigt. Es wurden
isoliert:

1. 1.4 mg (27%) Diepoxyepothilon A (3:2 Epimerengemisch an C16-C17). R₂: 0.63 (10% MeOH:CII₂CI₂); R₃: 6.79 (Isomer 1) und 7.39 (Isomer 2) min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH:H₂O 65:35, 1 ml/min); MS: (m/z) = 510 (M'); ¹H-NMR (400 MHz, CDCI₃, ausgewählte Signale, Isomer 1): $\delta = 6.96$ (s, 1H, H-19), 5.48 (dd, J = 12.2 und 2.5 Hz, 1H, H-15), 4.37 (dbr, J = 10.7 Hz, 1H, H-3), 4.10 (s, 1H, H-17), 3.67 (dd, J = 5.6 und 2.5 Hz, 1H, H-7), 3.14 (qd, J = 6.6 und 2.5 Hz, 1H, H-6), 3.00 (ddd, J = 9.7, 3.6 und 2.5 Hz, 1H, H-13), 2.88 (dt, J = 8.6 und 3.6 Hz, 1H, H-12), 2.71 (s, 3H, H-21), 2.53 (dd, J = 13.7 und 11.7 Hz, 1H, H-2a), 1.41 (s, 3H, H-22), 1.27 (s, 3H, H-26), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-24), 1.08 (s, 3H, H-23), 0.97 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-25); (Isomer 2) $\delta = 6.98$ (s, 1H, H-19), 5.11 (dd, J = 11.7 und 2.5 Hz, 1H, H-15), 4.27 (dbr, J = 10.7 Hz, 1H, H-3), 4.14 (s, 1H, H-17), 3.06 (qd, J = 6.6 und 2.9 Hz, 1H, H-6), 2.96 (ddd, J = 9.7, 3.6 und 2.5 Hz, 1H, H-13), 2.31 (dt, J = 14.7 und 2.0 Hz, 1H, H-14a), 1.36 (s, 3H, H-22), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-24), 1.14 (s, 3H, H-26), 1.07 (s, 3H, H-23).

2. 0.8 mg (16%) Epothilon A N-Oxid. R_z: 0.44 (10% MeOH:CH₂Cl₂); R_z: 4.25 min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH:H₂O 65:35, 1 ml/min); MS: (m/z) = 510 (M'); ¹H-NMR: siehe Methode 1

Versuch 2: Dihydroepothilon A. (1c)

Zu einer Lösung von Epothilon A (11 mg, 22 µmol) in Ethanol (2 ml) wurde Palladium auf Aktivkohle (5 mg, 10%) gegeben und die schwarze Suspension 24 h bei Raumtemperatur einer H₂-Amosphäre ausgesetzt. Da die Umsetzung nach DC noch nicht vollständig war, wurde eine weitere Portion Pd/C zugesetzt und das Reaktionsgemisch weitere 20 h unter einer H₂-Atmosphäre gerührt. Die Trennung der Produkte erfolgte mittels PSC (1 x 200 x 200 mm, 10% MeOH:CH₂Cl₂). Es wurden isoliert:

1. 0.5 mg (5%) Dihydroepothilon A. R_i: 0.60 (10% MeOH:CH₂Cl₂); R_i: 10.80 min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH:H₂O 65:35, 1 ml/min); MS: (m/z) = 496 (M*), 478, 408, 308; ¹H-NMR (400

MHz, CDCl₃, ausgewahlte Signale): $\delta = 7.05$ (d, J = 6.6 Hz, 1H, OH), 6.77 (s, 1H, H-19), 5.23 (dd, J = 12.4 und 2.3 Hz, 1H, H-15), 4.42 (ddd. J = 11.7, 6.6 und 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.70 (ddd, J = 5, 3 und 2 Hz, 1H, H-7), 3.12 (qd, J = 6.6 und 3.0 Hz, 1H, H-6), 3.07 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H-17a), 2.96 (ddd, J = 9.7, 3.6 und 2.0 Hz, 1H, H-13), 2.91 (ddd, J = 9.7, 3.6 und 2.6 Hz, 1H, H-12), 2.68 (s, 3H, H-21), 2.51 (dd, J = 13.7 und 11.7 Hz, 1H, H-2a), 2.24 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H-17b), 2.19 (m, 1H, H-16), 2.13 (dd, J = 13.7 und 3.0 Hz, 1H, H-2b), 1.35 (s, 3H, H-22), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-24), 1.09 (s, 3H, H-23), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-25), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-26).

2. 8 mg (72%) 15-Deoxy-dihydroepothilonsaure. R₁. 0.10 (10% MeOH:CH₂Cl₂).

Versuch 3: 16-Hydroxycpothilon A. (1b)

Zu einer Lösung von Diepoxyepothilon A (7 mg, 14 µmol), 1:1 Epimerengemisch an C-16) in Ethanol (2 ml) wurde Palladium auf Aktivkohle (10 mg, 10%) gegeben und die schwarze Suspension 24 h bei Raumtemperatur einer H₂-Amosphäre ausgesetzt. Da die Umsetzung nach DC noch nicht vollständig war, wurde eine weitere Portion Pd/C zugesetzt und das Reaktionsgemisch weitere 80 h unter einer H₂-Atmosphäre gerührt. Die Trennung der Produkte erfolgte mittels PSC (1 x 200 x 200 mm, 10% MeOH:CH₂Cl₂). Es wurden isoliert:

- 1. 3 mg (43%) 16-Hydroxyepothilon A (Isomer 1). R_f : 0.38 (10% MeOH:CH₂Cl₂); R_i : 6.65 min (RP 13, 250 x 4 mm, MeOH:H₂O 65:35, 1 ml/min); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ausgewahlte Signale): $\delta = 6.85$ (s, 1H, H-19), 5.02 (dd, J = 11.7 und 2.0 Hz, 1H, H-15), 4.38 (dbr, J = 11.2 Hz, 1H, H-3), 3.67 (dd, J = 4 und 3 Hz, 1H, H-7), 3.14 (qd, J = 6.8 und 3.0 Hz, 1H, H-6), 2.95 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-17a), 2.89 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-17b), 2.89 (ddd, J = 10.2, 3.6 und 2.0 Hz, 1H, H-13), 2.81 (ddd, J = 9.7, 3.6 und 2.5 Hz, 1H, H-12), 2.70 (s, 3H, H-21), 2.53 (dd, J = 15.8 und 11.7 Hz, 1H, H-2a), 2.14 (dd, J = 15.8 und 2.0 Hz, 1H, H-2b), 2.08 (dt, J = 14.3 und 2.0 Hz, 1H, H-14a), 1.39 (s, 3H, H-22), 1.25 (s, 3H, H-26), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-24), 1.05 (s, 3H, H-23), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-25).
- 2. 3 mg (43%) 16-Hydroxyepothilon A (Isomer 2). R_f: 0.31 (10% MeOH:CH₂Cl₂); R_i: 6.10 min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH:H₂O 65:35, 1 ml/min); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₁, ausgewählte Signale): $\delta = 6.85$ (s, 1H, H-19), 5.21 (dd, J = 11.3 und 1.9 Hz, 1H, H-15), 4.42 (dbr, J = 10.5 Hz, 1H, H-3), 3.71 (sbr, 1H, H-7), 3.21 (d, J = 14.3 Hz, 1H, H-17a), 3.13 (qd, J = 6.8 und 3.0 Hz, 1H, II-6), 3.09 (dt, J = 9.8 und 3.4 IIz, 1H, H-13), 2.87 (dt, J = 9.4 und 3.0 Hz, 1H, H-12), 2.73 (d, J = 14.3 Hz, 1H, H-17b), 2.68 (s, 3H, H-21), 2.63 (dd, J = 16.6 und 11.7 Hz, 1H, H-2a),

2.27 (dt, J = 14.7 und 2.3 Hz, 1H, H-14a), 2.24 (dd, J = 16.6 und 2.6 Hz, 1H, H-2b), 1.39 (s, 3H, H-22), 1.22 (s, 3H, H-26), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-24), 1.05 (s, 3H, H-23), 0.99 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H-25).

Epothilon A-N-oxid (2a): Zu 100 mg Epothilon A in 1 ml Dichlormethan werden 100 mg 70%ige m-Chlorperbenzoesäure in 0.5 ml Dichlormethan gegeben. Nach 6-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird mit Dichlormethan verdünnt und nacheinander mit Natruiumsulfitlösung zur Zerstörung von überschüssiger Persäure und Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt. Das Lösungsmittel wird i. Vak abgedampst, der Rückstand durch präparative HPLC an einer Nucleosil RP-18 Säule (250 x 20 mm. Laufmittel Methanol/Wasser 60:40) ausgetrennt. Ausbeute 60 mg farbloses Öl.

R_f-0.60 (Kieselgel DC Alufolie, Laufmittel Dichlormethan/Methanol):1);

ESI-MS (neg. lonen) m/2 510;

UV (Methanol); lamda max. 240nm;

¹³C-NMR (CDCL₁): C-1 70,5, C-2 39,9, C-3 70,8, C-4 55.1, C-5 221.4, C-6 40.9, C-7 72.9, C-8 37.6, C-9 31.8, C-10 22.8, C-11 28.0, C-12 58.0, C-13 55.8, C-14 32.2, C-15 75.5, C-16 144.5, C-17 111.4, C-18 143.4, C-19 110.3, C-20 145.6, C-21 13.5, C-22 15.4, C-23 23.3, C-24 12.0, C-25 16.5, C-27 18.2 ppm;

21-Acetoxyepothilon A (= 21-Acetylepothilon E) (3a): Zu 50 mg Epothilon A-N-oxid (2a) in 0.5 ml Dichlormethan werden 0.05 ml 2,6-Di-tert-butylpyridin und 0.1 ml Acetanhydrid gegeben. Nach 15 Minuten Erwärmen auf 75°C werden im Vakuum Lösungsmittel und Reagenzien abgedampft, der Rückstand durch präparative HPLC an Nucleosil RP-18 (250 x 20 mm, Laufmittel Methanol / Wasser 60: 40) aufgetrennt. Ausbeute 30 mg farbloses Öl.

R_f-0.50 (Kieselgel DC Alufolie, Laufmittel Dichlormethan/Methanol 95:5);

ESI-MS (neg. lonen): m/z 552;

UV (Methanoi) lamda max. 210, 250 nm;

H-NMR (CDCl₃, gegenuber 2a veränderte Signale): 15-H 5 45 dd, 17-H 6.60 s, 19-H 7.15 s, 21-H₂ 5.35 s. CH₃CO 2.15 s ppm.

Epothilon E (3b): Zu 10 mg 21-Acetoxyepothilon A (3a) in 0.5 ml Methanol gibt man 1 Tropfen konz. Ammoniaklösung, erwarmt 1 Stunde auf 40°C und dampft i. Vak. zur Trockene ein. Der Rückstand wird durch präparative DC aufgetrennt. Ausbeute 6mg, identisch mit einer authentischen Probe Epothilon E.

Versuch 4: 19-Methylepothilon A. (4b)

Eine Lösung von Epothilon A (15 mg, 30 µmol) in THF (1 ml) wurde bei -90 °C mit n-Butyllithium (100 µl, 160 µmol, 1.6 M in Hexan) versetzt. Die Losung färbte sich sofort goldorange. Nach 15 min Rühren bei -90 °C wurde die Reaktionslösung mit Methyliodid (100 µl, 1.6 mmol) versetzt. Die resultierende schwach grünlichgelbe Lösung wurde auf -30 °C erwärmt und mit pH = 7.0 Puffer (2 ml) gequenscht. Mit 0.1 N Salzsäure wurde die Emulsion auf pH 6 gebracht. Nach Sättigung mit festem NaCl wurde die waßrige Phase mit CH2Cl2 (2 x 5 ml) und Ethylacetat (5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavap entfernt. Die Reinigung erfolgte über PSC (1 x 200 x 200 mm, 10% MeOH:CH2Cl2) und HPLC (RP 18, 250 x 16 mm, MeOH:H2O 65:35). Es wurden isoliert: 1. 2.5 mg (17%) 19-Methylepothilon A. R. 0 50 (10% MeOH:CH2Cl2); R.: 11.70 min (RP 18, 250 \times 4 mm, MeOH:H₂O 65:35, 1 ml/min); MS: (m/z) = 508 (M*), 420, 320; ¹H-NMR (300 MHz, CDCI₃, ausgewählte Signale): $\delta = 6.41$ (s, 1H, H-17), 5.46 (dd, J = 9.0 und 2.3 Hz, 1H, H-15), 4.15 (dd, J = 10.5 und 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.77 (dd, J = 8 und 4 Hz, 1H, H-7), 3.20 (qd, J = 6.8und 4.5 Hz, 1H, H-6), 3.04 (dt, J = 7.5 und 3.8 Hz, 1H, H-13), 2.91 (dt, J = 7.5 und 3.8 Hz, 1H, H-12), 2.61 (s, 3H, H-21), 2.51 (dd, J = 14.4 und 10.5 Hz, 1H, H-2a), 2.38 (dd, J = 14.4 und 3.0 Hz, 1H, H-2b), 2.32 (s, 3H, H-27), 2.15 (ddd, J = 15.1, 3.8 und 3.0 Hz, iH, H-14a), 2.01 (d, J= 1.5 Hz, 3H, H-26), 1.91 (dt, J = 15.1 und 8.8 Hz, 1H, H-14b), 1.34 (s, 3H, H-22), 1.16 (d, J= 6.8 Hz, 3H, H-24), 1.10 (s, 3H, H-23), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-25). 2. ca. 50% Epothilon A

Versuch 5: 19-Bromepothilon A. (4a)

Eine Lösung von Epothilon A (25 mg, 50 μ mol) in THF (2.5 ml) wurde bei -90 °C mit n-Butyllithium (160 μ l, 225 μ mol, 1.6 M in Hexan) versetzt. Die Lösung färbte sich sofort

goldorange. Nach 15 min Rühren bei -90 °C wurde N-Bromsuccinimid (27 mg, 150 µmol), gelöst in THF (0.5 ml), hinzugegeben. Die Lösung entfärbte sich langsam. Die nun schwich bräunliche Reaktionsmischung wurde auf -30 °C erwarmt und mit 0.1 N Salzsäure (1 ml) auf pH 6.5 gebracht. Nach Sättigung mit festem NaCl wurde die wäßrige Phase mit CH2Cl2 (2 x 5 ml) und Ethylacetat (5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavap entfernt. Die Reinigung erfolgte über PSC (1 x 200 x 200 mm, 10% MeOH:CH₂Cl₂) und HPLC (RP 18, 250 x 16 mm, MeOH:H₂O 65:35). Es wurden isoliert: 1. 2.6 mg (9%) 19-Bromepothilon A. R.: 0.53 (10% MeOH:CH₂Cl₂); R.: 20.78 min (RP 18, 250 \times 4 mm, MeOH:H₂O 65:35, 1 mi/min); MS: (m/z) = 574 und 572 (M), 556, 554, 468, 466, 386, 384, 341; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale): $\delta = 6.43$ (s, 1H, H-17), 5.46 (dd, J = 8.7 und 2.3 Hz, 1H, H-15), 4 13 (ddd, J = 9.4, 6.0 und 3.8 Hz, 1H, H-3), 3.80 (dd, J = 8 und 4 Hz, 1H, H-7), 3.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H, OH), 3.22 (qd, J = 6.8 und 5.3 Hz, 1H, H-6), 3.05 (dt, J = 8.3 und 4.1 Hz, 1H, H-13), 2.91 (dt, J = 7.5 und 3.7 Hz, 1H, H-12), 2.66 (s, 3H, H-21), 2.55 (dd, J = 14.7 und 9.4 Hz, 1H, H-2a), 2.47 (dd, J = 14.7 und 3.8 Hz, 1H, H-2b), 2.16 (d, J = 1.1)Hz, 3H, H-26), 2.14 (dt, J = 14.7 und 3.8 Hz, 1H, H-14a), 1.90 (dt, J = 15 und 8.3 Hz, 1H, H-14b), 1.34 (s, 3H, H-22), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-24), 1.11 (s, 3H, H-23), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-25).

2. ca. 60% Epothilon A.

Synthesebeispiele 1a bis 5a

1a R¹, R² = H, X,Y = -O - , R = H b R¹, R² H, X = OH Y = H , R = H c R¹, R² = H, X = H Y = H , R = H

2a $R^1, R^2 = H, Z = O^-$, R = Hb $R^1, R^2 = H, Z = OCH_3$ BF_4^- , R = H

3a
$$R^1, R^2 - H, R^3 - Acetyl, R = H$$

b $R^1, R^2, R^3 - H$

4a
$$R^1$$
, $R^2 = H$, $V = Br$, $R = H$
b $V = CH_3$, R^1 , R^2 H , $R = H$

$$A^{1}, R^{2} = H, W = OH, R = H$$

Patentansprüche

- 1. Verfahren zur Herstellung von in 16,17-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man von 3,7-geschützten oder ungeschützten Epothilonen A oder B ausgent und a) diese an der 16,17-Doppelbindung hydriert oder b) an der 16,17-Doppelbindung Halogen addiert oder c) an der 16,17-Doppelbindung epoxidiert und gegebenenfalls das erhaltene Epoxid zum 16-Alkohol reduziert.
- Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man bei
 - Methode (a) mit Diimin oder Wasserstoff und einem heterogenen oder homogenen Metallkatalysator hydriert oder bei
 - Methode (c) mit einer Persaure oder einem Dioxiran epoxidiert.

- 12 -

- Verfahren zur Herstellung von 2,3-ungesättigten Epothilon-N-oxiden, bei dem man entweder
- (1) 3,7-geschützte Epothilone A oder B in an sich bekannter Weise in ein N-Oxid überführt und basisch den 3-Substituenten zur 2,3-Doppelbindung eliminiert oder
- (ii) 7-geschützte oder 7-ungeschützte Epothilone A oder B, die in 2,3-Stelung eine Doppelbindung aufweisen, auf an sich bekannte Weise in ein N-Oxid überführt und

gegebenenfalls das erhaltene N-Oxid auf an sich bekannter Weise einer O-Alkylierung unterwirft und ein O-Alkylierungsprodukt gewinnt.

- 4. Verfahren zur Herstellung von Epothilon-N-oxiden, bei dem man 3,7-geschützte oder ungeschützte Epothilone A oder B in an sich bekannter Weise in ein N-Oxid überführt und das erhaltene N-Oxid gegebenenfalls einer O-Alkylierung unterwirft und ein O-Alkylierungsprodukt gewinnt.
- 5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die N-Oxidierung mit Persäure oder einem Dioxiran durchführt und für die fakultative O-Alkylierung elektrophile Alkyl-, Aryl- oder Heteroaryl-Reagenzien verwendet, insbesondere Methyliodid oder Trimethyloxoniumtetrafluorborat.
- 6. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß man ein erhaltenes N-Oxid einer Katada-Reaktion unterwirft, insbesondere gemäß Houpen-Weyl, Band E7b, Seite 646.
- 7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die Katada-Reaktion mit einem aktivierten Carbonsäurederivat durchführt, insbesondere Carbonsäureanhydrid oder Carbonsäurechlorid.

- 13 -

- 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Katada-Reaktion mit Acetanhydrid durchführt und die gewonnenen 21-Acetoxyepothilone gegebenenfalls in an sich bekannter Weise zu 21-Hydroxy-epothilonen A oder B spaltet (Epothilone E bzw. F).
- 9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die fakultative Spaltung hydrolytisch oder enzymatisch durchführt.
- 10. Verfahren zur Herstellung von in C19-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man 3,7-geschützte oder ungeschützte Epothilone Λ oder B in C19-Stellung metalliert und in an sich bekannter Weise mit elektrophilen Reagenzien als in C19-Stellung modifizierte alkyl-, aryl-, heteroaryl-, halogen-, sauerstoff- oder schwefelsubstituierte Epothilone abfängt.
- 11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man mit Butyllithium metalliert.
- 12. Verfahren zur Herstellung von in C27-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man die Allylgruppierung (C17, C16 und C27) in an sich bekannter Weise an der C27-Methylgruppe durch ein Heteroatom substituiert.
- 13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man die C27-Methylgruppe mit einem Bromatom substituiert, insbesondere mit Hilfe von N-Bromsuccinimid, und das erhaltene Bromid gegebenenfalls in eine C27-Hydroxy-Verbindung überführt.

14. Verbindungen, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FP 93/01060

| | | | 30101000 |
|---|--|---|--|
| IPC 6 | CO7D493/04 //(CO7D493/04,313: | 00.303:00) | |
| | | | |
| | Intermetorial Patent Classification (IPC) or to both national disa | suffication and IPC | · |
| | currentation searched (classification system followed by passal | ICATION SWITTONIA | |
| PC 6 | C070 | | |
| ocumentati | on coarched other than minimum documentation to the extent it | NAT SUCH documents are included in the field | 35 searched |
| | | | |
| learonic de | ale base consulted during the international search (name of dat | A Dage and where practical assembleships | uned) |
| ,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,, | | e base and, where procises, see the terms | |
| | | | |
| . DOCUME | NTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| TiedolA . | C tabon of document, with indication, where appropriate, of th | e relevant passages | Retevent to claim No. |
| | WO 93 10121 A (GBF) 27 May 199 see claim 1 & DE 41 38 042 A (GBF) 27 May | • | 1 |
| P.A | K.C. NICOLAOU ET AL.: "Design epothilones: combinatorial syntubulin assembly properties, a action against taxol-resistant ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATION vol. 36, no. 19, 1997, WEINHEI pages 2097-2103, XP002070869 see table 1 | thesis, and cytotoxic tumr cells" IAL EDITION., | 1 |
| | | | |
| | ner documents are isled in the continuation of box C. | X Patent family members are | The state of the s |
| emucob "A conscio b reinze "3 | regenes of class decuments; our delining the general state of the art which is not end to be of particular relevance. Iodument but published on or after the international | T [®] later document published after to or preffly date and not in confli- cited to understand the principl invention. 'X [®] document of particular relevance. | of with the appecation but to or theory underlying the |
| which i | nt which may strow doubts on priority clasmiss or is sted to establish the oubscaronicate of another is or other special reason (as specified) introfering to an oral deciseurs, use, establish or | carriet be considered novel of Inches an inventors size participation. "V" document of darbotter relevance carriet be considered to involve document is combined with en ments, such combination being. | the cooliners is laken some at themses invention at themses since when the at more other such dools |
| o do cumo | ort published prior to the externesional hilling date dut lan the priority CSIS daymed | in the art. "E" document member of the same | |
| | July 1998 | 29/07/1998 | ngi seerah reepil |
| | nating accinese of the ISA | Authorized officer | |
| | European Patent Office, P. B. 5818 Patenthaen 2 ML - 2250 MV Ritteser Fel. (~31-70) 340-2040, Tz. 31 651 epp ml. Fal.: (~31-70) 340-2016 | Alfaro Faus. | I |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family memore

PCT/EP 98/01060

| Patent document | Publication | Patent family | Publication date |
|------------------------|-------------|------------------------------|--------------------------|
| cited in search report | date | member(\$) | |
| WO 9310121 A | 27-05-1993 | DE 4138042 A AU 2943792 A | 27-05-1993 15-06-1993 |

from PGT:15A@10 (passet family arrive) hady 1982

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 98/01060

| A. KLASSI | FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES | 1.0.70 | |
|--------------|---|---|-------------------------------------|
| IPK 6 | C070493/04 //(C070493/04.313:00.3 | 03:00) | |
| | 1 | | į. |
| | | | |
| Nach der int | ternationalen Patértitiassirikation (IPIO oder nach der nationalen Klassi | ikation und der IPK | |
| | RCHIERTE GEBIETE | | |
| | rter Mindestoruletoff (Klassifikationasyssem und Klassifikationasymoole | | |
| IPK 6 | C07D | | |
| | | • | i |
| Recheronier | TO SCOT DUTY Just Mindsstpruittelfigenorence Veraffentschungen, saw | et dissa inter de menermentes Gelman i | - |
| | | · · | |
| | | | |
| | | _ | · · |
| Während de | er internanorialen Recherche konsulterte elektronische Ostenbank (Na | the der Oatenbank und evil. Verwendele S | uchoegrafe) |
| | | | j |
| | • | | |
| | | | ` <u> </u> |
| CALCHE | ISENTLICH ANGESCHENE UNTERLAGEN | | |
| - | | | |
| Kategone* | Bezeichnung der Veroffentschung, soweit entordenlich unter Angabe | der in Bittacht kommenden Telle | Bett, Amspruch Nr. |
| | | | |
| A | WO 93 10121 A (GBF) 27.Ma1 1993 | | 1 |
| | siehe Anspruch 1 | | Y. 4 |
| • | & DE 41 38 042 A (GBF) 27.Mai 199 | 3 | h 1 |
| | in der Anmeldung erwähnt | | |
| | | | (2) |
| P.A | K.C. NICOLAOU ET AL.: "Designed | | 1 |
| | epothilones: combinatorial synthe | sis. | |
| | tubulin assembly properties, and | | |
| | action against taxol-resistant tu | | İ |
| | ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL | | |
| | Bd. 36. Nr. 19. 1997, WEINHEIM | | |
| | Seiten 2097-2103, XP002070869 | • | |
| | siehe Tabelle 1 | ************************************** | |
| | | | · . |
| | | | 1 |
| | ļ · | | 1 |
| | | | l |
| | | | |
| | | | |
| | <u>'</u> | | |
| | | | |
| | nere v erottentichungen eind der Fortsatzeng von Feld C Zu nehmen | X Siehe Arrung Patentlamile | |
| | | T' Spittere Verattentierung, die nach der | Renternationalen Anmeldedature |
| 'A" Verdille | erzierung, die dest alleemenen Stand der Technik delimen. | oder dem Phoritatedetust veröfferellt: Arvheidung nicht kotidiert, sondem m | nt worden at until mit der |
| 10011 | nicht als Desenders bedoutsam anzusehen ist | Enthaung zugrundekegenden Printip | eder der ihr Zugrunde tegenden |
| E Elleres | Dolument, dae jedoch erst am oder nach dem Internationalen Heedagun vereifentlicht werden ist | Theore angegeen at "X" Verbitersichung von besenderer Bad | Mauric de bearepruchte Erlindung |
| "L" Veroffe | concerned are appeared int. some Prioritizaneoneth ConfeStat Str. | kann etein aufgrund dieser Veröffert erfridensoner Tötglicht beruhend bei | IGUNUS USER BUT URAN COME AND |
| L ANGER | nen Bulassen, oder durch die das Veröllenlichungssalum einer ren im Resterchermencht genenmen Veröllenlichung belegt werden. | "Y" Varöfferdichung von besenderer Bad | Mauricz die beianspruchte Entridung |
| | der die aus einem anderen besonderen Grund angegeben 41 (Me arChit) | kenn nicht als auf erfindenecher Fälle warden, weren die Veräffentlichung m | and perunanti ballacittat |
| 10° Veroffe | entichung, die eich auf eine mündliche Offerberung. | Verädentichungen dieser Kathoone i | NAMES AND COLUMN WAS THE |
| P Vergine | Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht Ersilchung, die vor dem internationalen Anneldedatum, aber nach | dess Verbindung für einen Feditten '6' Veröttensichung, die Mitgled derselbi | |
| Jem (| deneralization Prioritisactum veraflenticit worden at | | |
| Oatum des | Abschusses der Internationalen Recherche | Absencedatum des memetionalen F | (4-Cutational country) |
| | | 20/07/2000 | |
| [8 | 3.Juli 1998 , | 29/07/1998 | |
| Nego :== | Postaneamili der Interrettoneren Recheronentsenerde | Beverinderbigter Bedereteter | |
| | Europáisches Palersami, P.S. 5818 Patentina 2 | | |
| | NL - 2250 HV Rijowsk | 136000 5000 | • |
| 1 | Tel. (+31-70) 340-2040, Tz. 31 651 eee ril. Faz: (+31-70) 340-2016 | Alfaro Faus, I | • • |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angapen zu Verriffennlichungen, die zur seiben Palentamaie genoren

PCT/EP 98/01060

| im Recharche noencht | Ostum der | Mitglied(er) der | Catum der |
|----------------------------|------------------|------------------------|------------------|
| angefundes Patentidokument | Veröffentlichung | Patenttamitie | Veröffentlichung |
| WO 9310121 A | 27-05-1993 | DE 413804 AU 294379 | |

01 A382 A542 A674 A675 A960 A970 C710 M411 M730 M903 Q110 Q120 Q130 Q140 Q254 Q261 Q421 *02* F012 F130 J5 J521 L9 L942 M280 M320 M413 M510 M521 M530 M540 M720 M903 M904 N104 N111 N441 N480 N512 N513 N520 N521 Q110 Q120 Q130 Q140 Q254 Q261 Q262 9849-DZI01-K 9849-DZI01-P 00561 Polymer Indexing (PS): <01> *001* 018; G0033-R G0022 D01 D02 D51 D53 G0044-R G0033 D12 D10; H0000; H0011-R: P1150 *002* 018; P0839-R F41 D01 D63 *003* 018: P0635-R F70 D01 *004* 018; P0862 P0839 F41 F44 D01 D63 *005* 018; P1592-R F77 D01 *006* 018; H0317 *007* 018: H0124-R *008* 018; ND01; Q9999 Q8037 Q7987; Q9999 Q6973 Q6939 Ring Index Numbers: ; 00561; 00561 Generic Compound Numbers: 9849-DZI01-K; 9849-DZI01-P 9/19/4 DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI (c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv. 012064218 WPI Acc No: 98-481129/199841 XRAM Acc No: C98-145634 Production of modified epothilone compounds - e.g. from epothilone A or B by hydrogenation, halogenation, epoxidation, N-oxidation. metallation and electrophilic substitution Patent Assignee: GES BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBFB) Inventor: HOEFLE G: SEFKOW M Number of Countries: 082 Number of Patents: 002 Patent Family: Patent No Kind Date Applicat No Kind Date Main IPC Week WO 9838192 A1 19980903 WO 98EP1060 A 19980225 C07D-493/04 199841 B ZA 9801575 19981125 ZA 9<u>81575</u> 19980225 C07D-000/00 199901 Priority Applications (No Type Da(e): DE 1007505 A 19970225 Patent Details: Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent WO 9838192 A1 G 20 Designated States (National): AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE GH GM GW HU ID IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZW Designated States (Regional): AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW ZA 9801575 A Abstract (Basic): WO 9838192 A Production of a C16,C17-modified epothilone (IA) comprises

subjecting a C3,C7-optionally protected epothilone A or B (IIA) to:
(a) hydrogenation of the 16,17-double bond; or (b) halogen addition at
the 16,17-double bond; or (c) epozidation at the 16,17-double bond and
optional reduction of the resulting epoxide to the C16-alcohol. Also

Chemical Fragment Codes (M3):

5

claimed are: (A) the production of a 2,3-unsaturated epothilone N-oxide (IB) by: (i) N-oxidising a 3,7-protected epothilone A or B (IIB) in a known manner and eliminating the C3-substituent by base treatment; or (ii) N-oxidising a C7-optionally protected-2,3-unsaturated-epothilone A or B (IIC) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (B) the production of an epothilone N-oxide (IC) by N-oxidising (IIA) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner, (C) the production of a C19-(alkyl, aryl, heteroaryl, halo, oxygen or sulphur)-substituted epothilone (ID) by metallating (IIA) at C19 and then reacting with an electrophile to introduce the C19 substituent; and (D) the production of a C27-hetero substituted epothilone (IE) by substituting the C27 methyl group by a heteroatom in a known manner.

USE - Epothilone A and B are known from e.g. DE4138042 and PCT/EP9605080.

Dwg.0/0

Title Terms: PRODUCE; MODIFIED; COMPOUND; HYDROGENATION; HALOGENATED; EPOXIDATION; N; OXIDATION; METALLATED; ELECTROPHILIC; SUBSTITUTE

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-000/00; C07D-493/04 International Patent Class (Additional): C07D-303-00; C07D-313-00;

C07D-493/04 File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-A02 Chemical Fragment Codes (M2):

01 D015 D016 D030 D160 F012 F014 F710 H4 H402 H403 H404 H422 H481 H482 H8 J5 J522 L9 L942 M1 M126 M135 M210 M211 M240 M283 M313 M321 M331 M342 M343 M344 M373 M391 M412 M511 M521 M530 M540 M720 M800 M903 M904 N164 9841-AQO01-K 9841-AQO01-P 40014

Ring Index Numbers: ; 40014

Generic Compound Numbers: 9841-AQO01-K; 9841-AQO01-P

9/19/5

DIALOG(R) File 351: DERWENT WPI (c) 1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011997952

WPI Acc No: 98-414862/199836 XRAM Acc No: C98-125277

New beta-keto-alcohol derivatives - useful as intermediates for

epothilone(s)

Patent Assignee: WESSJOHANN L A (WESS-I)
Inventor: GABRIEL T; WESSJOHANN L A

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No Kind Date Applicat No Kind Date Main IPC Week
DE 19701758 A1 19980723 DE 1001758 A 19970120 C07C-069/66 199836 B

Priority Applications (No Type Date): DE 1001758 A 19970120

Patent Details:

Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent

DE 19701758 A1 7

Abstract (Basic): DE 19701758 A

WO 98/38192 and DE 19707505.3

?..li pn an de ab pr

1/1 WPIL - (C) Derwent

PN - WO9838192 A1 19980903 DW1998-41 C07D-493/04 Ger 20p *

AP: 1998WO-EP01060 19980225

DSNW: AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE GH GM GW HU ID IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZW

DSRW: AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW

- ZA9801575 A 19981125 DW1999-01 C07D-000/00 14p

AP: 1998ZA-0001575 19980225

- AU9867249 A 19980918 DW1999-08 C07D-493/04

FD: Based on WO9838192

AP: 1998AU-0067249 19980225

AN - 1998-481129 [41]

DC - B02

AB - WO9838192 A

Production of a C16,C17-modified epothilone (IA) comprises subjecting a C3, C7-optionally protected epothilone A or B (IIA) to: (a) hydrogenation of the 16,17-double bond; or (b) halogen addition at the 16,17-double bond; or (c) epoxidation at the 16,17-double bond and optional reduction of the resulting epoxide to the C16-alcohol. Also claimed are: (A) the production of a 2,3-unsaturated epothilone N-oxide (IB) by: (i) N-oxidising a 3,7-protected epothilone A or B (IIB) in a known manner and eliminating the C3-substituent by base treatment; or (ii) N-oxidising a C7-optionally protected-2,3-unsaturated-epothilone A or B (IIC) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (B) the production of an epothllone N-oxide (IC) by N-oxidising (IIA) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (C) the production of a C19-(alkyl, aryl, heteroaryl, halo, oxygen or sulphur)-substituted epothilone (ID) by metallating (ITA) at C19 and then reacting with an electrophile to introduce the C19 substituent; and (D) the production of a C27-hetero substituted epothilone (IE) by substituting the C27 methyl group by a heteroatom in a known manner.

 USE - Epothilone A and B are known from e.g. DE4138042 and PCT/EP9605080. (Dwg.0/0)

PR - 1997DE-1007505 19970225

Chemical Fragment Codes (M3):

01 A382 A542 A674 A675 A960 A970 C710 M411 M730 M903 Q110 Q120 Q130 Q140 Q254 Q261 Q421

02 F012 F130 J5 J521 L9 L942 M280 M320 M413 M510 M521 M530 M540 M720 M903 M904 N104 N111 N441 N480 N512 N513 N520 N521 Q110 Q120 Q130 Q140 Q254 Q261 Q262 9849-DZI01-K 9849-DZI01-P 00561

Polymer Indexing (PS):

<01>

001 018; G0033-R G0022 D01 D02 D51 D53 G0044-R G0033 D12 D10; H0000; H0011-R; P1150

002 018; P0839-R F41 D01 D63

003 018; P0635-R F70 D01

004 018: P0862 P0839 F41 F44 D01 D63

005 018; P1592-R F77 D01

006 018; H0317

007 018; H0124-R

008 018; ND01; Q9999 Q8037 Q7987; Q9999 Q6973 Q6939

Ring Index Numbers: ; 00561; 00561

Generic Compound Numbers: 9849-DZI01-K; 9849-DZI01-P

9/19/4

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI (c) 1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

012064218

WPI Acc No: 98-481129/199841 XRAM Acc No: C98-145634

Production of modified epothilone compounds - e.g. from epothilone A or B by hydrogenation, halogenation, epoxidation, N-oxidation, metallation and electrophilic substitution

Patent Assignee: GES BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBFB)

Inventor: HOEFLE G: SEFKOW M

Number of Countries: 082 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No Kind Date Applicat No Kind Date Main IPC Week WO 9838197 A1 19980903 WO 98EP1060 A 19980225 C07D-493/04 199841 B ZA 9801575 A 19981125 ZA 981575 A 19980225 C07D-000/00 199901

Priority Applications (No Type Date): DE 1007505 A 19970225

Patent Details:

Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent

WO 9838192 A1 G 20

Designated States (National): AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE GH GM GW HU ID IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZW

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW

ZA 9801575 A 14

Abstract (Basic): WO 9838192 A

Production of a C16,C17-modified epothilone (IA) comprises subjecting a C3,C7-optionally protected epothilone A or B (IIA) to: (a) hydrogenation of the 16,17-double bond; or (b) halogen addition at the 16,17-double bond; or (c) epoxidation at the 16,17-double bond and optional reduction of the resulting epoxide to the C16-alcohol. Also

claimed are: (A) the production of a 2,3-unsaturated epothilone N-oxide (IB) by: (i) N-oxidising a 3,7-protected epothilone A or B (IIB) in a known manner and eliminating the C3-substituent by base treatment; or (ii) N-oxidising a C7-optionally protected-2,3-unsaturated-epothilone A or B (IIC) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (B) the production of an epothilone N-oxide (IC) by N-oxidising (IIA) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (C) the production of a C19-(alkyl, aryl, heteroaryl, halo, oxygen or sulphur)-substituted epothilone (ID) by metallating (IIA) at C19 and then reacting with an electrophile to introduce the C19 substituent; and (D) the production of a C27-hetero substituted epothilone (IE) by substituting the C27 methyl group by a heteroatom in a known manner.

USE - Epothilone A and B are known from e.g. DE4138042 and PCT/EP9605080.

Dwg.0/0

Title Terms: PRODUCE; MODIFIED; COMPOUND; HYDROGENATION; HALOGENATED; EPOXIDATION; N; OXIDATION; METALLATED; ELECTROPHILIC; SUBSTITUTE

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-000/00; C07D-493/04 International Patent Class (Additional): C07D-303-00; C07D-313-00;

C07D-493/04 File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-A02 Chemical Fragment Codes (M2):

01 D015 D016 D030 D160 F012 F014 F710 H4 H402 H403 H404 H422 H481 H482 H8 J5 J522 L9 L942 M1 M126 M135 M210 M211 M240 M283 M313 M321 M331 M342 M343 M344 M373 M391 M412 M511 M521 M530 M540 M720 M800 M903 M904 N164 9841-AQO01-K 9841-AQO01-P 40014

Ring Index Numbers: ; 40014

Generic Compound Numbers: 9841-AQO01-K; 9841-AQO01-P

9/19/5
DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI
(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011997952

WPI Acc No: 98-414862/199836 XRAM Acc No: C98-125277

New beta-keto-alcohol derivatives - useful as intermediates for epothilone(s)

Patent Assignee: WESSJOHANN L A (WESS-I)

Inventor: GABRIEL T; WESSJOHANN L A
Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No Kind Date Applicat No Kind Date Main IPC Week
DE 19701758 A1 19980723 DE 1001758 A 19970120 C07C-069/66 199836 B

Priority Applications (No Type Date); DE 1001758 A 19970120

Patent Details:

Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent

DE 19701758 A1 7

Abstract (Basic): DE 19701758 A